

NASKAH PUBLIKASI

EFEK NEFROTOKSIK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ SERUM TIKUS GALUR WISTAR



NUR'AZMI AYUNINGTYAS

I11111009

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2015**

**LEMBAR PENGESAHAN
NASKAH PUBLIKASI**

EFEK NEFROTOKSIK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN
KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) TERHADAP
KADAR UREUM DAN KREATININ SERUM TIKUS GALUR WISTAR

TANGGUNG JAWAB YURIDIS MATERIAL PADA

Nur Azmi Ayuningtyas
NIM. 1111111009

DISETUJUI OLEH

PEMBIMBING UTAMA	PEMBIMBING KEDUA
	
<u>dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed</u> NIP. 19841013 200912 1 005	<u>dr. lit Fitrianingrum</u> NIP. 19820722 200812 2 002
PENGUJI PERTAMA	PENGUJI KEDUA
	
<u>dr. Andriani, M.Biomed</u> NIP. 19820417 200812 2 003	<u>dr. Nawangsari, M.Biomed</u> NIP. 19810510 200801 2 017

MENGETAHUI,
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA


dr. Arief Wicaksono, M.Biomed
NIP. 19831030 200812 1 002



**EFEK NEFROTOKSIK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN
KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.)
TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ SERUM TIKUS
GALUR WISTAR**

Nur'Azmi Ayuningtyas¹, Heru Fajar Trianto², Iit Fitrianingrum³

Abstrak

Latar Belakang: Daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) merupakan salah satu tanaman yang sedang banyak diteliti dan sedang dikembangkan sebagai pemutih kulit, anti penuaan dan diperkirakan memiliki kemampuan anti oksidan. Penggunaan daun karamunting dosis tinggi menyebabkan kenaikan kadar ureum dan kreatinin darah. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dosis toksik ekstrak etanol 70% daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.). **Metodologi:** Desain penelitian ini adalah *true experimental* dengan pendekatan *pretest and posttest control group design*. Penelitian ini menggunakan 25 tikus dan dibagi 5 kelompok. Kelompok kontrol positif (KP) diberikan injeksi intraperitoneal gentamisin 80mg/kgBB; Kelompok kontrol negatif (KN) diberikan CMC per oral; Kelompok perlakuan 1, 2, 3 diberikan ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) dengan dosis masing-masing 600mg/kgBB, 1200mg/kgBB, 2400mg/kgBB per oral. Semua perlakuan dilakukan selama 10 hari. Pemeriksaan darah dilakukan pada satu hari sebelum perlakuan, hari ke-8 perlakuan dan hari ke-11 setelah perlakuan. Data dianalisa menggunakan *Repeated ANOVA* dan *One Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc Test*. **Hasil:** Penilaian berdasarkan kelompok dosis menunjukkan terjadi peningkatan kadar ureum dan kreatinin yang bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 1, 2 dan 3. Sedangkan penilaian berdasarkan waktu tampak adanya perbedaan kadar ureum dan kreatinin yang bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan 1, 2 dan 3. **Kesimpulan:** Semakin tinggi pemberian dosis ekstrak etanol 70% daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) maka semakin tinggi peningkatan kadar ureum dan kreatinin pada tikus.

Kata kunci: *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk, ureum, kreatinin, nefrotoksik.

-
- 1) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat
 - 2) Departemen Histologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.
 - 3) Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat

**NEPHROTOXIC EFFECT OF 70% ETHANOL EXTRACT OF
KARAMUNTING LEAVES (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. ON
LEVELS OF BLOOD UREA AND CREATININE IN WISTAR RATS**

Nur'Azmi Ayuningtyas¹, Heru Fajar Trianto², lit Fitrianingrum³

Abstract

Background: Karamunting leaves (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) is one of many plants which is on research and it has been developing as whitening, anti aging and it is predicted that it has antioxidant potention. The high-dose use of karamunting leaves causes an increase in blood creatinine and ureum level. **Objective:** The aim of this study is to figure nephrotoxic effect of 70% ethanol extract of karamunting leaves (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.). **Methods:** This study is true experimental pretest and posttest control group design approach. This study uses 25 rats which divided into 5 groups. Positive control group (KP) is injected intraperitoneally by 80mg/kgBB gentamicin; Negative control group (KN) is given CMC orally; Treatment groups 1, 2, 3 are administered orally by *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. leaves extract in each dosage is 600mg/kgBW, 1200mg/kgBW, 2400mg/kgBW. All treatments are conducted in 10 days. Blood checking is at the day before treatment, the 8th day of the treatment and the 11th day after the treatment. Data are analyzed by One Way ANOVA and repeated ANOVA test. **Result:** The measurement based on the dose group shows that ureum level and cratinine is significantly increased ($p < 0,05$) on positive control group and 1st, 2nd and 3rd treatment groups. Meanwhile, the measurement based on time shows that ureum level and creatinine is significantly different ($p < 0,05$) on both of control group and all treatment groups. **Conclusion:** The higher dose of *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. leaves ethanol extract 70% given, the higher level of ureum and creatinine found on rats.

Keyword: *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk., ureum, creatinine, nephrotoxic.

-
- 1) Medical Education Program, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Kalimantan
 - 2) Department of Histology, Medical Education Program, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Kalimantan.
 - 3) Department of Pharmacology, Medical Education Program, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Kalimantan.

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang terkenal dengan keanekaragaman tanaman terutama hasil pertanian dan rempah-rempah. Hal ini didukung dengan keadaan geografis Indonesia yang beriklim tropis dengan curah hujan yang sering sepanjang tahun. Salah satu keanekaragaman hayati yang terdapat di Indonesia adalah daun karamunting. Daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) merupakan salah satu tanaman yang sedang banyak diteliti baik di dalam negeri maupun oleh peneliti luar negeri. Daun ini sedang dikembangkan sebagai formulasi pemutih kulit, anti penuaan dan sebagai bahan untuk mempercantik kulit yang diperkirakan memiliki kemampuan sebagai anti oksidan.¹ Banyak masyarakat di Indonesia yang menggunakan tanaman herbal sebagai obat, khususnya daun karamunting yang dipercaya memiliki manfaat sebagai obat diare, luka bakar dan sakit perut, disentri, menurunkan gula darah dan meningkatkan sistem imun.²⁻⁴ Tanaman herbal lebih dipilih masyarakat dengan asumsi bahwa produk ini alami, serta karena mahalnya obat modern/sintetis padahal banyak juga efek samping yang diakibatkan oleh obat herbal salah satunya dapat terjadi hepatotoksik dan nefrotoksik.²

World Health Organization (WHO) tahun 2003 memperkirakan 80% dari penduduk dunia menggunakan pengobatan herbal sebagai bagian dari pengobatan primer mereka. Di Jerman, sekitar 600-700 obat-obatan berbahan dasar tanaman diresepkan oleh 70% klinisi.^{5,6} Menurut data Badan Pusat Statistik tahun 2012 sebanyak 24,33% masyarakat Indonesia menggunakan obat herbal, sedangkan berdasarkan data Riskesdas tahun 2010 penggunaan obat herbal di Kalimantan Barat menunjukkan angka 13,9%.^{7,8} Terdapat beberapa tanaman yang dilaporkan memiliki efek nefrotoksik yaitu *Pithecellobium lobatum* (Jengkol), *Aristolochiae* (Ma Dou Lin), *Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.), *Aloe vera* (Lidah Buaya) dan salah satunya *Rhodomyrtus*

tomentosa (Aiton) Hassk.) (karamunting).⁹⁻¹⁴ Penelitian tentang daun karamunting oleh Hidayati pada tahun 2011 menyatakan bahwa terjadi kerusakan pada gambaran histologis ginjal pada penggunaan daun karamunting dosis 40mg/kgBB pada mencit putih.¹⁴

Penelitian mengenai kegunaan daun karamunting dan luasnya penggunaan daun karamunting oleh masyarakat didukung dengan bukti adanya kerusakan ginjal secara mikroskopik akibat penggunaan daun karamunting, maka diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun karamunting *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) terhadap ginjal yang diukur dengan parameter ureum dan kreatinin serum. Pada penelitian ini digunakan menggunakan 3 variasi dosis yaitu 600 mg/kgBB, 1200 mg/kgBB dan 2400 mg/kgBB dengan tujuan mengetahui farmakodinamik dari ekstrak daun karamunting dan mengetahui organ target kerusakan oleh daun karamunting.¹⁵

METODOLOGI

Instrumen Penelitian

Alat-alat yang digunakan adalah:

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian antara lain kandang hewan uji, timbangan hewan, timbangan digital, *blender*, alat-alat gelas, tabung maserator, corong kaca, batang pengaduk, cawan penguap, *rotary evaporator*, *waterbath*, penangas air, mortir, stamper, *microtube* 1,5ml (*Eppendorf*®), *microcentrifuge* (Tomy®), *micropipet* (Rainin®), tabung reaksi, rak tabung, kuvet, spektrofotometer UV-Vis (*Genesys*®) dan spektrofotometer UV-Vis (*Shimadzu*®).

Bahan-bahan yang digunakan adalah:

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian antara lain daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (aiton) Hassk), pelarut etanol 70%, pakan tikus, kertas saring, kertas alumunium foil, kapas, tisu, dietil eter, pipet mikrohematokrit (*Marienfield*®), gentamisin, akuades, CMC, spuit, sonde lambung, reagen ureum (*Human*®) dan reagen kreatinin (*Human*®).

Hewan Uji

Sampel yang digunakan adalah tikus putih galur Wistar yang diambil sebanyak 25 ekor dengan usia 8-12 minggu dengan berat badan 180-300 gram. Pemberian makanan adalah pakan standar dan minum *ad libitum*.

Prosedur Penelitian

25 ekor tikus diaklimasi selama 7 hari dengan pemberian makanan standar dan minum secara *ad libitum*. Selama aklimasi dilakukan pemantauan berat badan serta sikap dan tingkah laku. Tikus kemudian dibagi ke dalam 5 kelompok dengan 3 kelompok uji dan 2 kelompok kontrol (positif dan negatif). Kelompok uji merupakan kelompok yang diberi ekstrak etanol 70% daun karamunting dengan dosis bertingkat, yaitu 600 mg/kgBB, 1200 mg/kgBB dan 2400 mg/kgBB. Kelompok kontrol positif merupakan kelompok yang diinduksi gentamisin yang berfungsi sebagai kontrol kerusakan ginjal. Kelompok kontrol negatif merupakan kelompok yang tidak diberi perlakuan ekstrak 70% daun karamunting maupun gentamisin, tetapi tetap diukur kadar ureum dan kreatinin total darahnya yang berfungsi sebagai kontrol keadaan sehat.

Perlakuan pertama dilakukan satu hari setelah aklimasi, semua tikus diambil darahnya sebanyak 1 ml melalui vena retro orbita untuk diukur kadar ureum dan kreatinin darah. 24 jam setelah darah tikus diambil, dilakukan pemberian ekstrak daun karamunting per oral menggunakan teknik sonde lambung pada kelompok K1, K2, dan K3, serta pemberian CMC pada kelompok kontrol negatif dan gentamisin secara intraperitoneal pada kelompok kontrol positif.

Pemberian ekstrak daun karamunting dan gentamisin dilakukan setiap hari dosis tunggal hingga hari ke-10. Pengambilan darah untuk pengukuran kadar ureum dan kreatinin kembali dilakukan pada hari ke-8 dan hari ke-11. Selama penelitian, semua kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*.

Data yang diperoleh dianalisis dengan SPSS (*Statistical Package for Social Science*) 15.0. Penilaian data berdasarkan waktu pemeriksaan

dinilai menggunakan uji parametrik *repeated ANOVA* sedangkan untuk penilaian data berdasarkan dosis perlakuan menggunakan uji parametrik *one way ANOVA (One Way Analysis of Variance)*.

HASIL

Skrining Fitokimia

Hasil uji skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk) mengandung senyawa golongan fenol, flavonoid, saponin, tanin, steroid dan triterpenoid. Hasil uji skrining fitokimia ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk) dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil uji skrining fitokimia ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk)

Metabolit sekunder	Pereaksi	Hasil	Keterangan
Alkaloid	Mayer	-	Tidak terbentuk endapan putih
	Wagner	-	Tidak terdapat endapan coklat
	Dragendroff	-	Tidak terdapat endapan merah bata
Fenol	FeCl 1%	+	Warna hijau
Flavonoid	Mg + HCl pekat	+	Warna jingga
Saponin	Aquadest	+	Buih stabil
Tanin	Gelatin 1% + NaCl 1%	+	Endapan putih
Steroid dan Triterpenoid	N-heksan + CH ₃ COOH + H ₂ SO ₄ pekat	+	Terbentuk cincin hijau

Sumber: Data primer, 2015

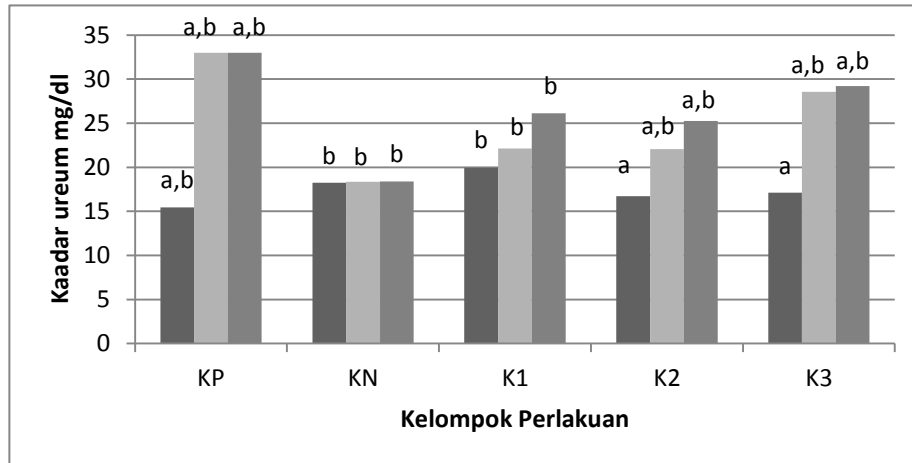
Keterangan:

Tanda (+) : Positif, ada kandungan senyawa

Tanda (-) : Negatif, tidak ada kandungan senyawa

Pengukuran Ureum dan Kreatinin

Rerata Kadar Ureum



Gambar 1. Rerata kadar ureum. KP= Kelompok Kontrol Positif (Gentamisin 80 mg/kgbb), KN=Kelompok Kontrol Negatif (CMC), K1=Kelompok Perlakuan 1 (Ekstrak daun karamunting dosis 600 mg/kgbb), K2= Kelompok Perlakuan 2 (Ekstrak daun karamunting dosis 1200 mg/kgbb), K3= Kelompok Perlakuan 3 (Ekstrak daun karamunting dosis 2400 mg/kgb (ANOVA, LSD)

a = berbeda bermakna dalam kelompok perlakuan yang sama

b = berbeda bermakna antar kelompok dalam waktu yang sama

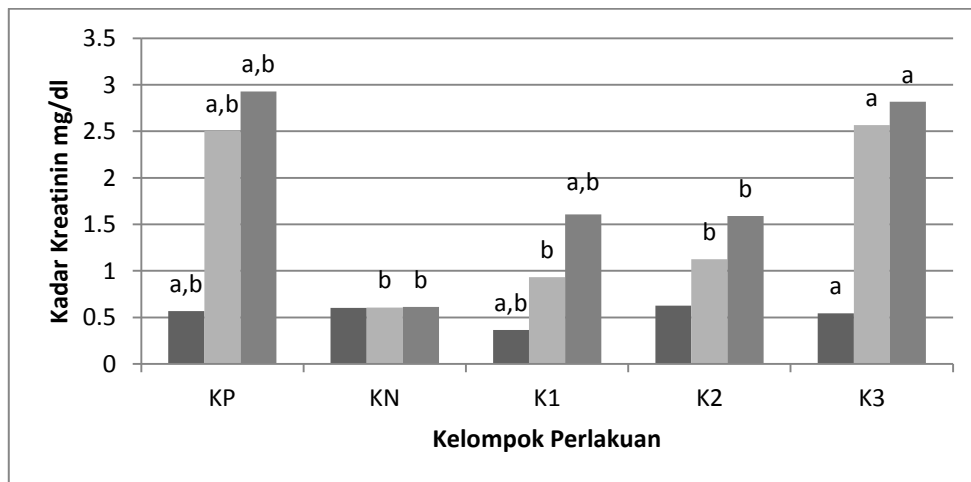
Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar ureum yang tertera pada gambar 1. Penilaian berdasarkan waktu yaitu pada penilaian *pretest*, menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol negatif pada kelompok kontrol positif dan adanya perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol positif pada kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan 1 namun pada pengukuran *pretest* perbedaan bermakna dianggap hanya sebagai variasi karena kadar ureum masih dalam rentang normal.

Hasil dari pengukuran *posttest* 1 kadar ureum menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol negatif pada kelompok kontrol positif 32,97 mg/dl; kelompok perlakuan 1 22,13 mg/dl; kelompok perlakuan 2 22,04 mg/dl dan kelompok perlakuan 3 28,54 mg/dl sedangkan hasil pengukuran yang menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol positif adalah kelompok kontrol negatif 18,34 mg/dl; kelompok perlakuan 1 22,13 mg/dl dan kelompok perlakuan 2 22,04 mg/dl.

Hasil dari pengukuran *posttest* 2 kadar ureum menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol negatif pada kelompok kontrol positif 32,97 mg/dl; kelompok perlakuan 1 26,12 mg/dl; kelompok perlakuan 2 25,25 mg/dl dan kelompok perlakuan 3 29,2 mg/dl sedangkan hasil pengukuran yang menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol positif adalah kelompok kontrol negatif 18,37 mg/dl; kelompok perlakuan 1 26,12 mg/dl dan kelompok perlakuan 2 25,25 mg/dl.

Penilaian berdasarkan kelompok pemberian ekstrak pada kelompok kontrol positif menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap hasil *pretest* pada hasil *posttest* 1 32,97 mg/dl dan *posttest* 2 32,97 mg/dl. Hasil dari pengukuran kadar ureum dari kelompok kontrol positif tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok manapun. Hasil dari pengukuran kadar ureum dari kelompok kontrol perlakuan 1 tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok manapun. Hasil dari pengukuran kadar ureum dari kelompok perlakuan 2 menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap hasil *pretest* pada hasil *posttest* 1 22,04 mg/dl dan *posttest* 2 25,25 mg/dl. Hasil dari pengukuran kadar ureum dari kelompok perlakuan 3 menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap hasil *pretest* pada hasil *posttest* 1 28,54 mg/dl dan *posttest* 2 29,2 mg/dl.

Rerata Kadar Kreatinin



Gambar 2. Rerata kadar kreatinin. KP= Kelompok Kontrol Positif (Gentamisin 80 mg/kgbb), KN=Kelompok Kontrol Negatif (CMC), K1=Kelompok Perlakuan 1 (Ekstrak daun karamunting dosis 600 mg/kgbb), K2= Kelompok Perlakuan 2 (Ekstrak daun karamunting dosis 1200 mg/kgbb), K3= Kelompok Perlakuan 3 (Ekstrak daun karamunting dosis 2400 mg/kgb (ANOVA, LSD)
a = berbeda bermakna dalam kelompok perlakuan yang sama
b = berbeda bermakna antar kelompok dalam waktu yang sama

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar kreatinin yang tertera pada gambar 2. Penilaian berdasarkan waktu yaitu pada penilaian *pretest*, menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol negatif pada kelompok perlakuan 1 namun pada pengukuran *pretest* perbedaan bermakna dianggap hanya sebagai variasi karena kadar ureum masih dalam rentang normal.

Hasil dari pengukuran *posttest* 1 kadar kreatinin menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol negatif pada kelompok kontrol positif 2,5 mg/dl; kelompok perlakuan 2 1,12 mg/dl dan kelompok perlakuan 3 2,56 mg/dl sedangkan hasil pengukuran yang menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol positif adalah kelompok kontrol negatif 0,6 mg/dl; kelompok perlakuan 1 0,93 mg/dl dan kelompok perlakuan 2 1,12 mg/dl.

Hasil dari pengukuran *posttest* 2 kadar kreatinin menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol negatif pada kelompok kontrol positif 2,92 mg/dl; kelompok perlakuan 1 1,6 mg/dl;

kelompok perlakuan 2 1,58 mg/dl dan kelompok perlakuan 3 2,81 mg/dl sedangkan hasil pengukuran yang menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol positif adalah kelompok kontrol negatif 0,61 mg/dl; kelompok perlakuan 1 1,6 mg/dl dan kelompok perlakuan 2 1,58 mg/dl.

Penilaian berdasarkan kelompok pemberian ekstrak pada kelompok kontrol positif menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap hasil *pretest* pada hasil *posttest* 1 2,5 mg/dl dan *posttest* 2 29,2 mg/dl. Hasil dari pengukuran kadar kreatinin dari kelompok kontrol negatif tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok manapun. Hasil dari pengukuran kadar ureum dari kelompok kontrol positif menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap hasil *pretest* pada hasil *posttest* 2 1,6 mg/dl. Hasil dari pengukuran kadar kreatinin dari kelompok perlakuan 2 tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok manapun. Hasil dari pengukuran kadar kreatinin dari kelompok perlakuan 3 menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) terhadap hasil *pretest* pada hasil *posttest* 1 2,56 mg/dl dan *posttest* 2 28,1 mg/dl.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) menyebabkan peningkatan kadar ureum dan kreatinin dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, meskipun peningkatan yang terjadi pada dosis 2400 mg/kgBB menunjukkan perbedaan tidak bermakna dengan peningkatan yang terjadi pada kelompok kontrol positif yang diberikan perlakuan gentamisin 80 mg/kgBB.

Pengukuran kadar ureum dan kreatinin merupakan biomarker dari kerusakan ginjal, karena kedua zat ini difiltrasi oleh glomerulus ginjal. Peningkatan ureum dapat terjadi akibat dehidrasi, diet protein dan syok.

Sedangkan peningkatan kreatinin dapat terjadi akibat diet tinggi kreatin (protein), syok dan obstruksi saluran kemih.¹⁶

Terjadinya peningkatan kadar ureum dan kreatinin pasca pemberian ekstrak etanol 70% daun karamunting menurut Kumar *et al* (2012) disebabkan oleh kerusakan sel epitel ginjal akibat *iron-induced free oxidant* dan iskemia akibat pigmen heme menginduksi vasokonstriksi dan menyebabkan penurunan ketersediaan NO.¹⁷ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Oze *et al* (2006) yang meneliti tentang pengaruh pemberian tanaman herbal yakni ekstrak *Alstonia boonei* (De Wild) yang merusak ginjal dan meningkatkan kadar ureum dan kreatinin. Penelitian yang dilakukan Wisloff *et al* (2008) juga menyatakan pemberian ekstrak *Yucca schidigera* yang mengandung saponin menyebabkan meningkatnya kadar ureum dan kreatinin darah.^{18,19}

Namun terdapat perbedaan dalam mekanisme kerusakan yang disebabkan oleh gentamisin, yaitu terjadi akibat adanya penurunan aliran darah ke ginjal, penurunan LFG dan peningkatan resistensi vaskular yang menyebabkan nekrosis tubular. Pada nekrosis tubular terjadi kerusakan sel tubulus yang menyebabkan kebocoran zat-zat sisa yang berada di intratubular ke dalam sirkulasi peritubular.²⁰ Penelitian yang dilakukan Nagai *et al* (2004) menyatakan gentamisin terakumulasi di sel epitel tubulus proksimal dan bertahan pada tubulus proksimal dalam waktu yang lama dan menyebabkan nefrotoksisitas.^{21,22}

Ginjal rentan rusak karena ginjal menerima aliran darah yang besar yaitu 25% dari curah jantung istirahat. Hal ini menyebabkan aliran darah dari sirkulasi sistemik yang mengandung zat-zat toksik akan masuk melewati ginjal untuk difiltrasi, terlebih apabila mekanisme ekskresi ginjal terganggu oleh obat-obatan atau toksin.²³

Daun karamunting memiliki kandungan metabolit sekunder meliputi fenol, flavonoid, saponin, steroid/triterpenoid dan tanin. Senyawa fenol diketahui terbagi menjadi dua macam yakni flavonoid dan non flavonoid. Fenol diketahui memiliki aktivitas antioksidan dari kemampuan redoksnya

yang berperan sebagai agen reduksi, donor hidrogen dan peredam oksigen tunggal.²⁴

Selain fenol, senyawa lain yang terkandung pada daun karamunting adalah flavonoid. Flavonoid merupakan turunan dari fenol. Flavonoid memiliki kemampuan sebagai antioksidan. Berdasarkan kemampuan redoks lemahnya, flavonoid dapat mereduksi radikal bebas yang relevan pada sistem biologis seperti superoksid, peroksil, alkoksil dan hidroksil. Flavonoid mereduksi dengan cara transpor elektron dan transfer atom hidrogen. Selain itu flavonoid juga memiliki efek sebagai anti inflamasi, merangsang proses imunitas seluler dan anti alergi.^{25,26}

Senyawa lain, yakni tanin yang merupakan keturunan fenol dan merupakan senyawa non flavonoid pada tumbuhan juga diketahui memiliki efek antioksidan.²⁶ Selain itu, daun karamunting juga mengandung triterpenoid/steroid yang memiliki kemampuan biologik sebagai antioksidan, antimikroba, antiviral, anti alergi, anti gatal, anti kanker dan memiliki aktivitas spasmolitik.^{27,28}

Selain memiliki beberapa metabolit sekunder yang bermanfaat dalam pengobatan, daun karamunting juga mengandung metabolit sekunder yang diduga memiliki peran penting sebagai penyebab kerusakan ginjal pada pemberian ekstrak per oral. Saponin merupakan glikosida triterpen yang banyak ditemukan pada tanaman dikotil. Salah satu cara khas mencirikan kandungan saponin pada ekstrak tanaman adalah kemampuannya untuk membentuk busa stabil dalam larutan air, khususnya triterpen jenis damaran.²⁹

Saponin diduga memiliki mekanisme merusak dengan cara meningkatkan permeabilitas lipid bilayer sel darah merah yang menyebabkan hemolisis. Hal ini sejalan dengan penelitian Baumann *et al* (2000) yang menyatakan saponin menyebabkan peningkatan permeabilitas lipid bilayer sel terhadap makromolekul yang nantinya akan menyebabkan kerusakan ireversibel. Hemolisis akibat saponin juga mempengaruhi interaksi antara protein transmembran dan sitoskeleton, permeabilitas akibat saponin

memudahkan akses antibodi ke permukaan sitoplasma dan merusak sitoskeleton sehingga morfologi sel menjadi rusak.³⁰

Hemolisis akibat meningkatnya permeabilitas sel darah merah menyebabkan terdapatnya hemoglobin bebas dalam plasma. Tetramer hemoglobin bebas tidak stabil sehingga terurai menjadi dimer alfa-beta, yang berikatan dengan haptoglobin dan disingkirkan oleh hati. Haptoglobin memegang peranan penting sebagai pengikat heme bebas agar tidak terfiltrasi di glomerulus tetapi membawa hemoglobin ke hati dan limpa. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Nielsen *et al* (2009) yang menyatakan bahwa haptoglobin berkontribusi pada kejadian fisiologi sederhana pada tubuh yaitu memindahkan hemoglobin toksik plasma.^{31,32} Pada keadaan hemolisis sebanyak 1-2 ml dapat menghabiskan haptoglobin pada plasma sehingga apabila haptoglobin telah habis terpakai, akan menyebabkan dimer hemoglobin yang tidak terikat dieksresikan oleh ginjal sebagai hemoglobin bebas dan terakumulasi di ginjal dan menjadikan hemoglobin bebas ini sebagai radikal bebas.³³

Pada keadaan hemolisis, hemoglobin bebas akan menyebabkan turunnya ketersediaan NO sebagai faktor hemostasis. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Lim *et al* (2000) yang menyatakan bahwa vasokonstriksi ginjal adalah mekanisme utama pada gagal ginjal akut apabila terjadi hemolisis. Semakin banyak jumlah sel darah merah yang rusak maka ketersediaan haptoglobin juga akan berkurang, sehingga terjadi kerusakan sel sehat akibat pigmen hemoglobin bebas dari sel darah merah yang lisis.³⁴

Kerusakan sel ginjal dapat diakibatkan oleh toksik langsung pada sel atau keadaan iskemia. Hemoglobin dan iskemia menyebabkan masuknya kalsium ekstrasel melintasi membran plasma, diikuti pelepasan kalsium dari deposit intraselular. Peningkatan kalsium intrasel akan mengaktifasi bermacam fosfolipase (mencetuskan kerusakan membran), protease (mengatabolisasi protein membran dan struktural), ATPase (mempercepat deplesi ATP) sehingga menyebabkan kerusakan dan kematian sel tersebut.¹⁷

Akibat dari peningkatan kalsium sitosol, mengaktivasi protease yang menyebabkan gangguan protein membran dan rusaknya sitoskeleton. Rusaknya sitoskeleton menyebabkan kerusakan morfologi sel tersebut. Pada iskemia, produksi ATP akan menurun sehingga terjadi akumulasi natrium intrasel dan difusi kalium keluar sel. Hal ini menyebabkan pembengkakan sel pada ginjal. Pembengkakan sel ini menyebabkan lumen ginjal menjadi sempit dan hal ini berpengaruh terhadap filtrasi zat-zat sisa. Hal ini sejalan dengan penelitian Flores *et al* (1972) yang menyatakan adanya peningkatan ureum dan kreatinin pada ginjal iskemik yang dilihat menggunakan mikroskop elektron.³⁵

Selain merusak dengan mekanisme hemolisis sel darah merah, saponin juga merusak dengan cara mengubah muatan negatif pada permukaan sel ginjal dan merusak mikrovili sehingga dapat menyebabkan struktur seperti pori yang dapat menyebabkan perubahan permeabilitas membran yang berhubungan dengan homeostasis ionik antara kompartemen intasel dan ekstrasel.^{36,37}

Kerusakan sel-sel ginjal akibat adanya zat toksik diperkirakan dapat dihambat oleh aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh senyawa fenol dan flavonoid yang terdapat pada daun karamunting. Hal ini sejalan dengan penelitian Shen *et al* (2009) menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan memiliki korelasi yang baik bergantung pada kandungan senyawa fenol dan flavonoidnya.³⁸

KESIMPULAN

1. Ekstrak etanol 70% daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) mengandung metabolit sekunder fenol, flavonoid, saponin, tanin, steroid dan triterpenoid.
2. Pemberian ekstrak dengan dosis 600 mg/kgBB menyebabkan peningkatan tidak bermakna pada rerata kadar ureum serum tikus.
3. Pemberian ekstrak dengan dosis 600 mg/kgBB menyebabkan peningkatan bermakna pada rerata kadar kreatinin serum tikus.

4. Terjadi peningkatan kadar ureum serum bermakna pada pengukuran *pretest* terhadap *posttest 1* dan *posttest 2*.
5. Terjadi peningkatan kadar ureum serum bermakna pada kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 2 dan 3.
6. Terjadi peningkatan kadarkreatinin serum bermakna pada pengukuran *pretest* terhadap *posttest 1* dan *posttest 2*.
7. Terjadi peningkatan kadar kreatinin serum bermakna pada kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 1 dan 3.

SARAN

1. Dilakukan penelitian lanjutan dengan isolasi saponin dari ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) untuk mengetahui bahwa saponin bertanggungjawab terhadap terjadinya penurunan fungsi ginjal.
2. Dilakukan penelitian lanjutan berupa uji toksisitas akut untuk mengetahui LD₅₀ pada ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.).

DAFTAR PUSTAKA

1. Lavanya G, Voravuthikunchai SP, Towatana NH. Acetone extract from rhodomyrtus tomentosa: a potent natural antioxidant. NCBI. 2012.
2. Sutomo, Arnida, Hernawati F, Yuwono M. Kajian farmakognostik simplisia Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) asal pelaihari Kalimantan Selatan. Sains dan terapan Kimia. 2010; 4: 38-50.
3. Lai TN, Herent MF, Quectin-Leclercq J, Nguyen TB, Rogez H, Larondelle Y, Andre CM. Piceatannol, a potent bioactive stilbene, as major phenolic component in *Rhodomyrtus tomentosa*. NCBI. 2013.
4. Krismawati, A., Sabran, M. Pengelolaan Sumber Daya Genetik Tanaman Obat Spesifik Kalimantan Tengah. Buletin Plasma Nutfah. 2004; 12: 16-23.
5. WHO. Traditional medicine. 2003. <http://www.who.int> diakses 9 Juli 2014.

6. University of Maryland Medical Center. Herbal medicine. umm.edu diakses 11 Juli 2014.
7. Badan Pusat Statistik. Indikator kesehatan 1995-2012. <http://www.bps.go.id> diakses 11 Juli 2014.
8. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riskesdas. 2010.
9. Kurniawaty E, Susantiningsih T, Gaol FFL. The effect of djengkol (*Pithecellobium Lobatum Benth.*) seeds ethanol extract on levels of blood glucose, urea and creatinine in white male rats (*Rattus Norvegicus*) sprague dawley strain induced alloxan. Medical Faculty of Lampung University. 2013.
10. Zhou T, Xiao XH, Wang JY, Chen JL, Xu XF, He ZF, et al. Evaluation of microwave-assisted extraction for aristolochic acid from *Aristolochiae Fructus* by chromatographic analysis coupled with nephrotoxicity studies. John Wiley & Sons, Ltd. 2011.
11. Qiao HX, Liu YY, Wu LM, Li LD. Nephrotoxicity of radix *Aristolochiae* and its substitution material radix *inulae* in rats. NCBI. 2007.
12. De Oliveira RB, de Paula DA, Rocha BA, Franco JJ, Gobbo-Neto L, Uyemura SA, et al. Renal toxicity caused by oral use of medicinal plants: the yacon example. Elsevier Ireland Ltd. 2010.
13. OC Koroye, IM Siminialayi, EN Etebu. Effects of oral administration of *Aloe vera* plus on the heart and kidney: a subacute toxicity study in rat models. *The Nigerian Health Journal*. 2010: 10.
14. Hidayati. Efek fraksi air etanol daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait) Hassk.) terhadap histologi hati, ginjal, tikus dan jantung mencit putih. Universitas Andalas. Padang (Skripsi). 2011.
15. European Medicines Agency. Guideline on repeated dose toxicity. London. 2008.
16. Wilson DD. McGraw-Hill's manual of laboratory & diagnostic tests. McGraw-Hill Companies, Inc. 2008:196-7, 577-9
17. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Buku ajar patologi edisi 7 volume 1. Jakarta: EGC, 2012.

18. Oze G, Nwanjo H, Onyeze G. Nephrotoxicity caused by the extract of *Alstonia boonei* (De Wild) stem bark in guinea pigs. *The Internet Journal of Nutrition and Wellness*. 2006; 3: 2.
19. Wisloff H, Uhlig S, Scheie E, Loader J, Wilkins A, Flaoyen A. Toxicity testing of saponin-containing *Yucca schidigera* Roetzl. juice in relation to hepato- and nephrotoxicity of *Narthecium ossifragum* (L.) Huds. *Toxicon*. 2008;51:1:140-50.
20. Sudoyo, Aru W. Buku ajar ilmu penyakit dalam edisi 5 jilid 1. Jakarta: Interna Publishing. 2010.
21. Martinez-Salgado C, Lopez-Hernandez FJ, Lopez-Nova JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. Elsevier Inc. 2007.
22. Nagai J, Takano M. Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. NCBI. 2004.
23. Sherwood Lauralee. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem (Human Physiology: From cells to systems) ; Edisi II. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2001.
24. Chang ST, Wu JH, Wang SY, Kang PL, Yang NS, Shyur LF. 2001. Antioxidant activity of extracts from *Acacia confusa* bark and heartwood. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 49: 3420-4.
25. Han RM, Zhang JP, Leif H. Skibsted. Reaction dynamics of flavonoids and carotenoids as antioxidants. *Molecules*. 2012 : 2141-5.
26. Khadem S and Marles RJ. Monocyclic phenolic acids; hydroxy- and polyhydroxybenzoic acids: occurrence and recent bioactivity studies. *Molecules* 2010;15: 7985-8005.
27. Exarchou V, Nenadis N, Tsimidou M, Gerothanassis IP, Troganis A & Boskou D. 2002. Antioxidant activities and phenolic composition of extracts from Greek oregano, Greek sage, and summer savory. *Journal of Agriculture Food Chemistry* 50: 5294-9.
28. Sultana N, Ata A. Oleanolic acid and related derivatives as medicinally important compounds. *J Enzyme Inhibition Med Chem*. 2008; 23:739-56.

29. Shah BA, Qazi GN, Taneja SC. Boswellic acids: a group of medicinally important compounds. *Nat Prod Rep.* 2009; 26:72–89.
30. Baumann E, Stoya G, Völkner A, Richter W, Lemke C, Linss W. Hemolysis of human erythrocytes with saponin affects the membrane structure. Institut für Anatomie I, Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität, Teichgraben, Jena, Germany. 2000.
31. Nielsen MJ, Moestrup SK. Receptor targeting of hemoglobin mediated by the haptoglobins: roles beyond heme scavenging. *NCBI.* 2009.
32. Fagoonee S, Gburek J, Hirsch E, Marro S, Moestrup SK, Laurberg JM, et al. Plasma protein haptoglobin modulates renal iron loading. *NCBI.* 2005.
33. Lim YK, Jenner A, Ali AB, Wang Y, Hsu SI, Chong SM, et al. Haptoglobin reduces renal oxidative DNA and tissue damage during phenylhydrazine-induced hemolysis. *NCBI.* 2000.
34. Flores J, DiBona DR, Beck CH, Leaf A. The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *NCBI.* 1972.
35. Abe H, Konishi H, Komiya H, et al. Effects of saikosaponins on biological membranes. *Planta Med.* 1981;42:356-63.
36. Melzig MF, Bader G, Loose R. Investigations of the mechanism of membrane activity of selected triterpenoid saponins. *Planta Med.* 2001;67:43-8.
37. Shen Y, Jin L, Xiao P, Lu Y & Bao J. 2009. Total phenolic, flavonoids, antioxidant capacity in rice grain and their relations to grain color, size and weight. *Journal of Cereal Science* 49(1): 106-11.

LAMPIRAN
KAJI ETIK PENELITIAN



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Prof. Dr. H. Hadari Nawawi Pontianak 78124
Telp (0561) 765342, 583865, 732500 Fax (0561) 765342, 583865, 732500 Kotak Pos 1049
e-mail : kedokteran@untan.ac.id website : http://kedokteran.untan.ac.id

No. : 3228 /UN22.9/DT/2014
Hal : Keterangan Lolos Kaji Etik

21 Agustus 2014

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL – CLEARANCE

Divisi Kaji Etik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura dalam upaya melindungi kesejahteraan hewan coba subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian berjudul:

Ethical Clearance Division of the Faculty of Medicine University of Tanjungpura, with regards of the animal welfare in medical and health research, has carefully reviewed the proposal entitled:

**Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol 70% Daun Karamunting (*Rhodomirtus tomentosa*)
terhadap Kadar Ureum Kreatinin dan Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus**

Peneliti utama	: Ni'matul Muthmainnah
Principal Researcher	I11111054
Peneliti anggota	: Nur'azmi Ayuningtyas
Researcher members	I11111009
Nama institusi	: Program Studi Pendidikan Dokter
Institution	Fakultas Kedokteran Untan

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut di atas.
and approved the mentioned proposal.

Ketua
Chairman

dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed
NIP. 19841013 200912 1 005

**Ethical-clearance berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan*